



УДК 616.248–056.7–085: 575.113.2

Abstract

L. N. Prystupa,
A. M. Bondarkova,
I. O. Makagonov,

*Sumy State University, Medical
Institute, Internal Medicine De-
partment of Postgraduate Educa-
tion, 48 Troitska str., Sumy, 40022,
Ukraine*

**TREATMENT OPTIMIZATION IN PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA WITH REGARD TO GLN27GLU
POLYMORPHISM IN THE B2-ADRENERGIC RECEPTOR
GENE**

Effectiveness of BA treatment depends on multiple factors, including genetic. Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene is the most common and well-known.

Study Objectives: to optimize treatment in BA patients with regard to Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene.

Materials and Methods: 195 patients with bronchial asthma have been examined. Patients were divided into two groups according to the dosing: group I – 164 patients receiving low doses; group II – 25 patients receiving medium doses in terms of the equivalent amount of budesonide. Control level was determined by means of Asthma Control Questionnaire and measurements of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before and after dose corrections of inhaled GCs and LABA. In case of poor asthma control, treatment correction was performed as follows: the patients receiving low doses of inhaled GCs and LABA (< 400 µg per day) had their doses increased to medium doses (400–800 µg per day); the patients receiving medium doses had their doses increased to high doses (> 800 µg per day). The treatment lasted 4 weeks. Further study consisted in comparative analysis of clinical efficacy of background therapy in patients who did not achieve asthma control and were additionally given 24 µg formoterol – in group A, and 18 µg tiotropium bromide – in group B. Control level was evaluated after 4 weeks. Gln27Glu (rs1042714) polymorphism in the ADRB₂ gene was detected using polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism by means of separation with agarose gel electrophoresis. To compare the groups before and after treatment correction, Wilcoxon signed-rank test was used.

Results: Control level evaluation after treatment correction showed that Glu27Glu genotype carriers in the group I had no improvement in BA control ($p = 0.2$ by Wilcoxon), while Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.04$ and $p = 0.001$ by Wilcoxon) improved BA control, which was confirmed by FEV₁ values (Fig. 1). Thus, there was no difference in FEV₁ values before and after treatment correction ($p = 0.8$ by Wilcoxon) in Glu27Glu genotype carriers in group I, while Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.01$ and $p = 0.001$ by Wilcoxon) had their FEV₁ values increased. Patients in group II demonstrated no significant improvement in control level with regard to the genotypes of Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene. As for FEV₁ values, they were increased in Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.048$ and $p = 0.004$ by Mann-Whitney), while Glu27Glu genotype carriers had no difference in FEV₁ values ($p = 0.5$). Significant increase in FEV₁ values was observed in Gln27Gln genotype carriers in group A ($p = 0.048$ by

Wilcoxon) and in Gln27Gln, Gln27Glu and Glu27Glu genotype carriers in group B ($p = 0.033$, $p = 0.003$ and $p = 0.007$ by Wilcoxon), while in Gln27Glu and Glu27Glu genotype carriers (group A) this difference was absent ($p = 0.1$ and $p = 0.07$ by Wilcoxon).

Conclusions: It was proved that Glu27Glu genotype carriers had worse control level as compared to Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers; high doses of inhaled GCs and LABA in combination with tiotropium bromide in the carriers of Glu27Glu genotype of Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene is more effective in achieving control over the disease than additional formoterol 24 µg per day.

Keywords: bronchial asthma, β_2 -adrenergic receptor gene, Gln27Glu polymorphism, control level, long-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids.

Corresponding author: BAN041211@gmail.com

Резюме

Л. Н. Приступа,
А. М. Бондаркова,
І. О. Макагонов,

Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007;

Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, вул. Пекарська, 69,
м. Львів, Україна, 79010

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД GLN27GLU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА B2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Ефективність лікування БА залежить від чисельних факторів, серед яких важлива роль відводиться генетичним, зокрема Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів (ADRB₂).

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на БА залежно від Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Матеріали та методи: Обстежено 195 хворих на БА. Залежно від дозування інгаляційних кортикостероїдів (іКС) та β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД) пацієнтів поділено на 2 групи: I – 164 пацієнти (низькі дози іКС та БАТД) та II – 25 пацієнтів (середні дози іКС та БАТД) із подальшим визначенням рівня контролю за опитувальником ACQ та показниками ОФВ₁. За відсутності контролю підвищення дози іКС та БАТД проводили згідно існуючих рекомендацій. Через 4 тижні хворих, у яких не було досягнуто контролю БА, поділено на 2 групи: група А (35 хворих), яким додавали 24 мкг формотеролу, група В (36 хворих) – 18 мкг тіотропіуму броміду. Визначення Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу ПЛП. Статистичну обробку проводили за допомогою програми SPSS-21.

Результати: Підвищення доз іКС та БАТД сприяло зростанню рівня контролю у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів I групи ($p = 0,04$ та $p = 0,001$), а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось позитивної динаміки ($p = 0,2$). У хворих II групи виявлено відсутність вірогідного зростання рівню контролю залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂. Після додавання формотеролу та тіотропіуму броміду встановлено вірогідне зростання рівня контролю у носіїв Gln27Gln-генотипу групи А ($p = 0,048$) та у носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи В ($p = 0,033$, $p = 0,003$ та $p = 0,007$).

Висновки: Доведено, що у носіїв Glu27Glu генотипу нижчий рівень контролю БА порівняно із носіями Gln27Gln та Gln27Glu генотипів. Призначення іКС та БАТД у поєднанні із тіотропіумом бромідом у носіїв Glu27Glu генотипу є більш ефективним, ніж призначення формотеролу.

Ключові слова: бронхіальна астма, ген β_2 -адренорецептора, Gln27Glu поліморфізм, рівень контролю.

Резюме

Л. Н. Приступа,
А. М. Бондаркова,
І. А. Макагонов,

Сумської державний університет, медичний інститут, кафедра внутрішньої медицини післядипломного образования, ул. Троїцька, 48, Суми, 40022, Україна

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЗАВИСИМО ОТ GLN27GLU ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Эффективность лечения БА зависит от многочисленных факторов, среди которых важная роль отводится генетическим, в частности Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов (ADRB₂).

Цель исследования: оптимизировать лечение больных БА в зависимости от Gln27Glu полиморфизма гена ADRB₂.

Материалы и методы: Обследовано 195 больных БА. В зависимости от дозировки ингаляционных кортикостероидов (иКС) и β_2 -агонистов длительного действия (БАТД) пациенты разделены на 2 группы: I – 164 пациента (низкие дозы иКС и БАТД) и II – 25 пациентов (средние дозы иКС и БАТД) с последующим определением уровня контроля по опроснику ACQ и показателей ОФВ₁. При отсутствии контроля повышения дозы иКС и БАТД проводили согласно существующим рекомендациям. Через 4 недели больных, у которых не было достигнуто контроля БА, разделено на 2 группы: группа А (35 больных), которым добавляли 24 мкг формотерола, группа В (36 больных) – 18 мкг тиотропиума бромидом. Определение Gln27Glu полиморфизма гена ADRB₂ проводили с помощью метода ПЦР. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы SPSS-21.

Результаты Повышение доз иКС и БАТД способствовало росту уровня контроля у носителей Gln27Gln- и Gln27Glu-генотипов I группы ($p = 0,04$ и $p = 0,001$), а у носителей Glu27Glu-генотипа не наблюдалось положительной динамики ($p = 0,2$). У больных II группы выявлено отсутствие возможного роста уровня контроля в зависимости от генотипов по Gln27Glu-полиморфизму гена ADRB₂. После добавления формотерола и тиотропиума бромидом установлено достоверное повышение уровня контроля у носителей Gln27Gln-генотипа группы А ($p = 0,048$) и у носителей Gln27Gln-, Gln27Glu- и Glu27Glu-генотипов группы В ($p = 0,033$, $p = 0,003$ и $p = 0,007$).

Выводы: Доказано, что у носителей Glu27Glu генотипа низкий уровень контроля БА по сравнению с носителями Gln27Gln и Gln27Glu генотипов. Назначение иКС и БАТД в сочетании с тиотропиум бромидом у носителей Glu27Glu генотипа является более эффективным, чем назначение формотерола.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ген β_2 -адренорецептора, Gln27Glu полиморфизм, уровень контроля.

Автор, відповідальний за листування: BAN041211@gmail.com

Вступ

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, при неефективному лікуванні якого знижується якість та тривалість життя пацієнтів [22]. Щорічно у світі реєструється до 120 тис. нових випадків захворювання [18].

Відомо, що повний контроль (відсутність симптомів) БА досягається менш ніж у полови-

ни хворих, що зумовлено персистуванням запального процесу в дихальних шляхах на фоні недостатньої ефективності терапії [4]. Одним із препаратів базисної терапії БА є β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД), що характеризуються вираженою бронхолітичною активністю та мінімальним числом небажаних побічних явищ при їх правильному використанні [16]. Постійне застосування інгаляційних БАТД може призвес-

ти до розвитку толерантності (десенситизації) до них, що сприяє зниженню ефективності лікування і вимагає обмеження частоти їх застосування [17, 18]. Н. J. van der Woude et al. (2001) встановили, що на тлі регулярного застосування хворими на БА сальбутамолу відмічається зниження бронхолітичної дії [24]. Зменшення бронхопротективної дії β_2 -агоністів при їх регулярному, частому застосуванні в рівній мірі стосується і тривалодіючих препаратів [28].

Відповідь на лікування у хворих на БА залежить від генетичних чинників [9, 23]. Індивідуальну варіабельність відповіді на БАТД і розвиток толерантності багато дослідників пов'язують із поліморфізмом генів β_2 -адренорецепторів (ADRB₂). Істотний вплив на ефективність лікування БА надає зміна амінокислотної послідовності гена ADRB₂ в 27-му кодоні [10, 11, 13, 26]. Встановлено також, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB₂ зумовлює підвищену ймовірність розвитку БА [2, 7, 14, 27]. Більше того, хворі із Glu27Glu генотипом за цим варіантом поліморфізму гена швидко втрачають чутливість до БАТД [6, 21, 26], у тому числі при застосуванні БАТД у поєднанні із інгаляційними кортикостероїдами (іКС) [5, 25] та потребують корекції лікування.

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на БА залежно від Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Матеріали та методи: Обстежено 195 хворих на БА у віці від 18 до 70 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», серед них 129 чоловіків та 66 жінки. Діагноз БА був встановлений на основі рекомендацій GINA (2014), Наказу №128 МОЗ України від 19.03.2007р. та № 868 від 08.10.2013 р. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник ACQ-5. Загальний бал вираховували як середнє арифметичне для 5-ти відповідей: < 0,5–0,75 – хороший контроль; 0,75–1,5 – частковий контроль; >1,5 – відсутній контроль. Усі хворі отримували базисну терапію (іКС, БАТД) та БАКД за потребою. Залежно від дозування іКС пацієнтів було поділено на 2 групи: I група – 164 пацієнти, що отримували низькі дози іКС та БАТД, II група – 25 пацієнтів – середні дози іКС та БАТД у перерахунку на будесонід.

Рівень контролю визначали за опитувальником ACQ-5 та показників об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁). За відсутності контролю пацієнтам, які отримували низькі дози іКС (< 400 мкг на добу) та БАТД підвищували до серед-

ніх (400 – 800 мкг на добу), а тим, які отримували середні дози, підвищували до високих (> 800 мкг на добу). Дане лікування проводилось впродовж 4 тижнів, а після оцінки контролю було відібрано 71 хворого із частково контрольованим і неконтрольованим перебігом БА. Пацієнтів поділили на дві групи: до групи А увійшли 35 хворих, яким до іКС та БАТД додавали формотерол – 12 мкг 2 рази на добу, до групи Б – 36 хворих, яким додавали тіотропіуму бромід – 18 мкг 1 раз на добу. Рівень контролю визначали через 4 тижні.

Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21.0. Для проведення аналізу ОФВ₁ та результатів опитувальника ACQ-5 використовували показники медіани та інтерквартильного розмаху (25-й та 75-й проценти). Для порівняння отриманих показників використовували непараметричний метод порівняння незалежних груп (дисперсійний аналіз за Краскала-Уоллісом). За допомогою цього методу перевіряється нульова гіпотеза про відсутність різниці між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза приймається. Якщо $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхиляється та, відповідно, приймається альтернативна гіпотеза, яка свідчить про наявність відмінностей у групах. У такому випадку ми проводили попарне порівняння груп з використанням непараметричного теста за Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні для оцінки р-значення. Для порівняння груп до та після проведення корекції лікування використовували критерій знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних виборок.

Результати дослідження. Результати оцінювання контролю БА за опитувальником ACQ-5 залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ у 2 групах пацієнтів до та після підвищення доз іКС та БАТД наведено у табл. 1, 2.

У I групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ 12 хворих мали частково контрольований перебіг (13,3 %) та 78 – контрольований перебіг БА (86,7 %); у носіїв Gln27Glu-генотипу був частково контрольований перебіг, а у носіїв Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

Таблиця 1 – Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂ до корекції лікування

Група	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
I	0,72 (0,65–0,79) n = 90	1,05 (0,99–1,11) n = 72	1,52 (1,51–1,53) n = 2
II	1,55 (1,08–2,02) n = 6	0,82 (0,82) n = 1	1,89 (1,80–1,99) n = 18

У II групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ було 4 хворих із частково контрольованим (66,7 %) та 2 хворих – із неконтрольованим перебігом (33,3 %), носії Gln27Glu-генотипу мали частково контрольований перебіг, а Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

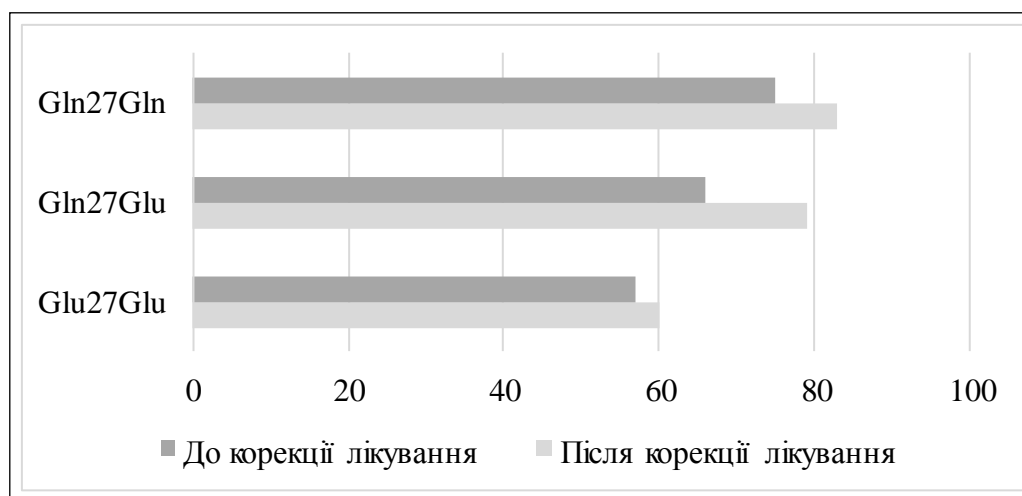
Таким чином, оцінювання рівня контролю за опитувальником ACQ-5 встановило асоціацію Gln27Gln-генотипу із контрольованим перебігом, а Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ – із неконтрольованим перебігом БА.

Таблиця 2 – Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂ після корекції лікування

Група	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
I (p ₁ = 0,001)	0,65 (0,61–0,69), n = 12	0,77 (0,62–0,93), n = 72	1,49 (1,48–1,51), n = 2
II (p ₂ = 0,001)	1,07 (0,81–1,57), n = 6	0,79 (0,79), n = 1	1,85 (1,84–2,0), n = 18

Оцінка рівня контролю у хворих I групи після корекції лікування показала, що у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів (p = 0,04 та p = 0,001 за Вілкоксоном) рівень контролю під-

вищився, а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось позитивної динаміки (p = 0,2 за Вілкоксоном), що підтверджено також показниками ОФВ₁ (рис. 1).

Рисунок 1 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих I групи до та після корекції лікування залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂

Так, у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів ($p = 0,01$ та $p = 0,001$ за Вілкоксоном) відзначалося підвищення показників ОФВ₁, а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось відмінності показників ОФВ₁ до та після корекції лікування ($p = 0,8$ за Вілкоксоном).

У хворих II групи виявлено відсутність вірогідного зростання рівню контролю залежно від

генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂. Щодо ОФВ₁, то у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів встановлено підвищення показників ОФВ₁ ($p = 0,048$ та $p = 0,004$ за Манном-Уїтні), а у носіїв Glu27Glu-генотипу різниці показників ОФВ₁ не виявлено ($p = 0,5$) (рис. 2).

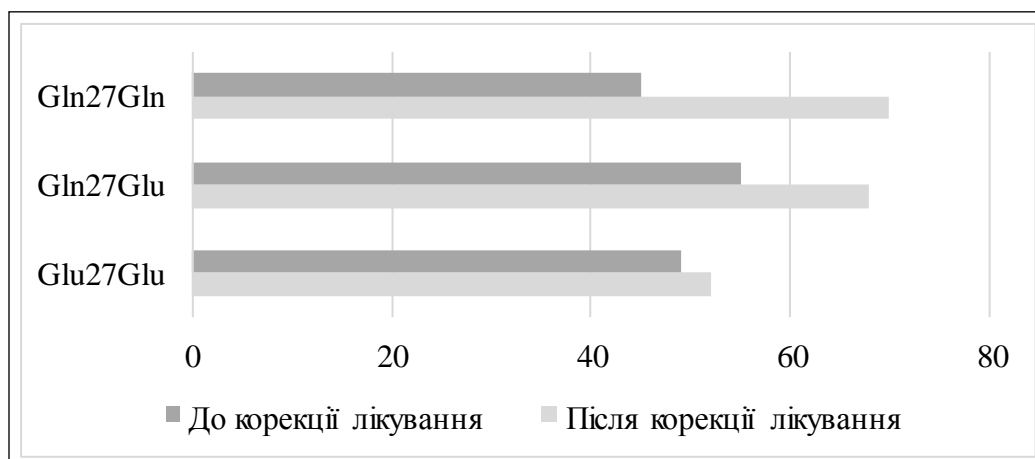


Рисунок 2 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих II групи до та після корекції лікування залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂

Встановлено, що ефективність базисного лікування асоційована із Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂, оскільки носії Glu27Glu-генотипу після підвищення доз іКС та БАТД мали нижчу відповідь на проведену терапію порівняно із носіями Gln27Glu- та Gln27Gln-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂.

Подальше дослідження полягало у порівняльному вивченні клінічної ефективності базисного лікування хворих, у яких не було досягнуто контролю БА, та, яке доповнювалось у пацієнтів групи А формотеролом, у пацієнтів групи В – тіотропіуму бромідом.

Результати оцінки рівня контролю представлені у табл. 3 і 4.

Таблиця 3 – Рівень контролю бронхіальної астми у групі А

Опитувальник ACQ-5, бали					
Gln27Gln (n = 3)		Gln27Glu (n = 22)		Glu27Glu (n = 10)	
до	після	до	після	до	після
1,2 (1,07–1,26)	0,72 (0,65–0,73)	0,82 (0,76–0,93)	0,79 (0,76–0,89)	1,91 (1,89–1,97)	1,85 (1,74–1,95)
$p = 0,013$		$p = 0,232$		$p = 0,109$	

Таблиця 4– Рівень контролю бронхіальної астми у групі В

Опитувальник ACQ-5, бали					
Gln27Gln (n = 3)		Gln27Glu (n = 23)		Glu27Glu (n = 10)	
до	після	до	після	до	після
0,8 (0,74–1,15)	0,65 (0,60–0,67)	0,89 (0,86–0,99)	0,68 (0,61–0,74)	1,92 (1,86–1,99)	1,37 (1,24–1,48)
$p = 0,047$		$p = 0,01$		$p = 0,008$	

Встановлено, що у групі А рівень контролю зростав лише у носіїв Gln27Gln-генотипу ($p = 0,013$ за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів залишався без вірогідних змін ($p = 0,232$ та $p = 0,109$ за Вілкоксоном).

У носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б відзначався статистично вищий рівень контролю ($p = 0,047$, $p = 0,01$ та $p = 0,008$ за Вілкоксоном) порівняно із вихідним рівнем до даної корекції лікування.

Результати дослідження ОФВ₁ представлені на рис. 3 і 4.

Встановлено вірогідне зростання ОФВ₁ у носіїв Gln27Gln-генотипу групи А ($p = 0,048$ за

Віллкоксоном) та у носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б ($p = 0,033$, $p = 0,003$ та $p = 0,007$ за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів цієї різниці не спостерігалось ($p = 0,1$ та $p = 0,07$ за Вілкоксоном).

Отже, носії Glu27Glu-генотипу групи Б після додавання іКС та БАТД тіотропіуму броміду мали вищий рівень контролю та показники ОФВ₁ порівняно з носіями Glu27Glu- та Gln27Glu-генотипів групи А, які отримували формотерол.

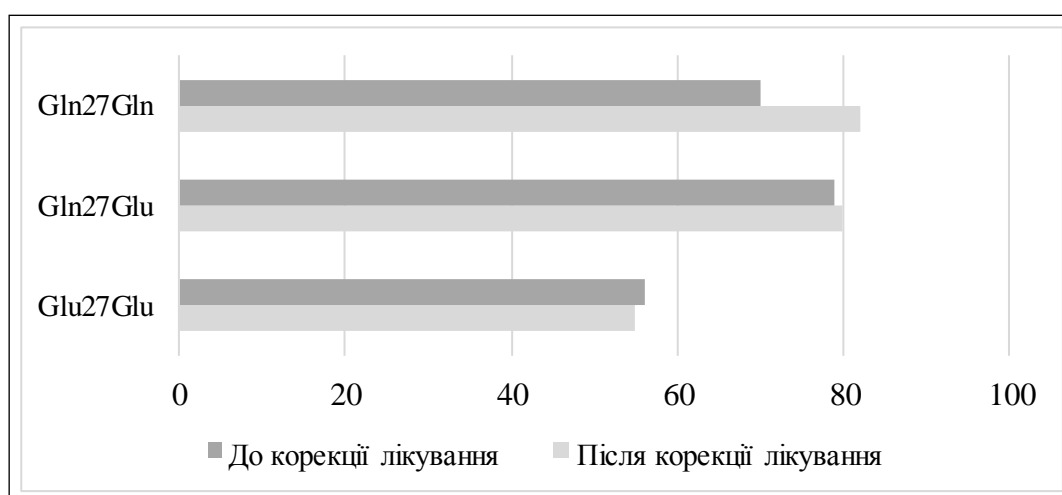


Рисунок 3 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих групи А у динаміці лікування

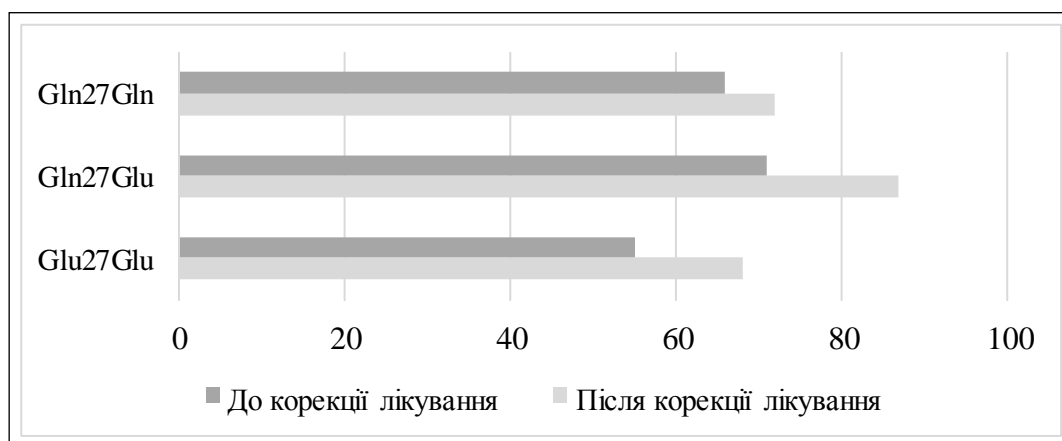


Рисунок 4 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих групи Б у динаміці лікування

Призначення високих доз іКС та БАТД у поєднанні з тіотропіумом бромідом у носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу у дозі 24 мкг на добу.

Обговорення результатів

За даними наукових досліджень на великих етнічних виборках встановлено асоціацію Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ з ризиком розвитку, ступенем тяжкості, рівнем контролю БА та ефективністю базисного лікування [2, 4, 7,

14, 27]. Доведено варіабельність відповіді на БАТД та БАКД залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ [3, 8, 9, 17, 24]. Дослідження Fuso et al. (2013) та Petrovic-Stanojevic N. et al. (2014) показали, що у хворих на БА, носіїв Glu27Glu генотипу не спостерігалось покращення самопочуття та рівня ОФВ₁ після монотерапії формотеролом протягом 4 тижнів порівняно із носіями Gln27Gln- та Gln27Glu- генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ [3, 20]. Отримані нами результати відповідають вищенаведеним і підтверджують те, що хворі, які є носіями Glu27Glu генотипу мали нижчу відповідь на комбіноване лікування іКС із БАТД на відміну від носіїв Gln27Gln генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Проте в результатах окремих досліджень не виявлено зв'язку між Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ та відповіддю на лікування БАКД і БАТД [8, 12, 15].

У нашому дослідженні доведено, що призначення іКС та БАТД у поєднанні із тіотропіумом

бромідом (18 мкг на добу) у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу у дозі 24 мкг на добу. Аналогічні результати отримані у попередніх дослідженнях Н. W. Park та співавт. (2009) [19] та Е. D. Bateman та співавт. (2011) [1] серед населення Північної Африки та Кореї та доводять те, що додавання 18 мкг тіотропію до базисного лікування підвищувало ФЗД (приріст ОФВ₁ \geq 12 %) та ефективність лікування у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Таким чином, Gln27Glu поліморфізм гена ADRB₂ асоційований із зниженою терапевтичною відповіддю на β_2 -агоністи, що зумовлює необхідність диференційованих підходів до лікування із врахуванням генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Висновки

1. Доведено, що у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ нижчий рівень контролю порівняно із носіями Gln27Gln та Gln27Glu генотипів.
2. Поєднання іКС та БАТД із тіотропіумом

бромідом у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу.

References (список літератури)

1. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in patients with asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011;1(7):315 – 322.
2. D'Amato M, Vitiani LR, Petrelli G. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor (ADRB₂) haplotypes a population study. *J. Respir. Med.* 1998;2(4):1968 – 1973.
3. Fuso L. Polymorphism of β_2 -Adrenoceptor and Regular Use of Formoterol in Asthma. *Am J. Respir. Crit. Med.* 2013;20(6):20 – 26.
4. Taylor DR. European respiratory society statement: asthma control and exacerbations, standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *J. Pulm.* 2007;55(4):762–765.
5. Kim SH, Ye YM, Hu GY Effect of β_2 -Adrenergic Receptor Polymorphism in Asthma Control of Patients Receiving Combination Treatment. *Y. Med. J.* 2009;50(2):182 – 188.
6. Finkelstein Y. Polymorphism of the ADRB₂ gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J. of Asthma.* 2009;46(6):900 – 905.
7. Cichy M. The functional relevance of Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor polymorphism in patients with asthma and allergic rhinitis. *Folia. Med. Cracov. Folia. Med.* 2005;46 (1–2):33–51.
8. Isaza C. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr. Pulm. J.* 2012;8(4):848 – 855.
9. Israel E, Chinchilli VM, Boushey HA. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotypestratified, randomized,



- placebocontrolled crossover trial. *Lancet*. 2004;364(1):1505 – 1512.
10. Kotani Y. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms affect airway responsiveness to salbutamol in asthmatics. *J. Asthma*. 1999;36(8): 583 – 590.
 11. Lima JJ. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharm. Ther.* 1999;65(8):519 – 525.
 12. Lipworth BJ. β_2 -adrenoceptor polymorphism and bronchoprotective sensitivity with regular short- and long-acting β_2 -agonist therapy. *Clin. S. (Lond)*. 1999;8(6):253 – 259.
 13. Lipworth BJ. Effects of genetic polymorphism on ex vivo and in vivo function of β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients. *Chest*. 1999;115(2):324 – 328.
 14. Contopoulos-Ioannidis D. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(5):963 – 972.
 15. Martinez FD. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J. Clin. Invest.* 2007;8(8):184 – 188.
 16. Hizawa N. Pharmacogenetics of β_2 -agonists. *All. Int.* 2011;2(8):239 –246.
 17. Giannini B. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Chest*. 2001;119(4):1668-1671.
 18. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006;8(6):182 – 199.
 19. Park HW, Yang MS, Park CS. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009;16(6):778 – 783.
 20. Petrovic-Stanojevic N. Polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to β -agonists. *Mol. Diagn. Ther.* 2014;1(6):639 – 646.
 21. Telleria JJ, BlancoQuiros A, Muntion S. Tachyphylaxis to β_2 -agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by β_2 -adrenoceptor gene polymorphisms. *Resp. medicin.* 2006;100(6):1072 – 1078.
 22. GINA 2016 [електронний ресурс] // www.ginasthma.org
 23. Cho S.-H. Pharmacogenomic Approaches to Asthma Treatment. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010;2(3):177 – 182.
 24. Van der Woude HJ. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting β_2 agonists. *Thorax*. 2001;56(1):529 –535.
 25. Kim S. Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphism in asthma control of patients receiving combination treatment. *Yonsei Med. J.* 2009;50(2):182 – 819.
 26. Wechsler M. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(6):519 – 526.
 27. Weir TD. β_2 -adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near asthma. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998;158(6):787 – 791.
 28. Vaskovskyj NV. [Mechanisms of disturbance of control of bronchial asthma with the use of β_2 -agonists]. *Bulletin of Siberian medicine*. 2006;5(8):67 – 72.

(received 26.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 26.09.2017, опубліковано 29.09.2017)